

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation⁶ :

A61K 31/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/52515**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02462

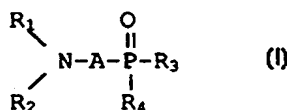
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1999 (13.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 16 196.4	14. April 1998 (14.04.98)	DE
198 25 585.3	9. Juni 1998 (09.06.98)	DE
198 43 222.4	22. September 1998 (22.09.98)	DE
198 43 223.2	22. September 1998 (22.09.98)	DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: HASSAN, Jomaa [DE/DE];
Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE).(74) Anwalt: PANTEN, Kirsten; Patentanwälte Reichel, Parkstrasse
13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL,
IS, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, US, ARIPO
Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht

*Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*(54) Title: USE OF ORGANOPHOSPHORIC COMPOUNDS FOR THE THERAPEUTIC AND PREVENTATIVE TREATMENT OF
INFECTIONS(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN ZUR THERAPEUTISCHEN UND PRO-
PHYLAKTISCHEN BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN

(57) Abstract

The invention relates to the use of organophosphoric compounds of general formula (I) for the therapeutic and preventative treatment of infections caused by viruses, fungi and parasites in humans and animals.

(57) Zusammenfassung

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Pilze und Parasiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verwendung von phosphororganischen Verbindungen zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen und ihren Salzen, Estern und Amiden zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphonsäurederivate, Phosphinoylderivate und Phosphinsäurederivate.

Die Eignung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie einigen ihrer Ester und Salze in Arzneimitteln ist bereits bekannt. Es ist jedoch bisher ausschließlich ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien bei Mensch und Tier und gegen Pilze bei Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algaezide (US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) und als Reagentien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden. In der De-27 33 658 A1 ist die Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen beschrieben worden. Zwar spricht das Dokument in der Beschreibungseinleitung von einer mikrobiellen

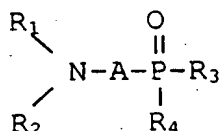
Wirksamkeit gegenüber pathogenen Mikroorganismen, aus dem Gesamtzusammenhang wird jedoch deutlich, daß sich die Erfindung ausschließlich auf Bakterien bezieht. So wird auf Seite 16, 2. Absatz „antimikrobielle Wirksamkeit“ als antibakterielle Wirksamkeit“ definiert.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt sowohl eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Pilze und ein- und mehrzellige Parasiten. Im Sinne dieser Erfindung ist die streng wissenschaftliche Definition von Parasiten anzuwenden. Das bedeutet, daß unter einzelligen Parasiten ausschließlich Protozoen verstanden werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



(I)

in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Grup-

pe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenrest, einem Alkenylenrest und einem Hydroxyalkylenrest besteht, R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 und OX_4 besteht, wobei X_3 und X_4 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyl- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkinyl,

substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Bevorzugt sind insbesondere die Phosphonsäurederivate.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (II) haben:



entsprechen, wobei

X_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht; R_2 , R_3 , R_4 und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

Besonders bevorzugt ist A eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen, die das Stickstoffatom mit dem Phosphoratom verbindet.

Insbesondere sind Verbindungen der Formel (II) bevorzugt, für die R_2 = Acyl, insbesondere ein Acetyl, R_3 = Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, R_4 = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder OX_4 mit X_4 = Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, X_1 = H und A

= Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen ist. Besonders gute Ergebnisse werden mit R_2 = Formyl oder Acetyl und A = Propylen, Propenylen oder Hydroxypropylen erzielt.

Insbesondere sind ferner Verbindungen bevorzugt, in denen R_3 eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkinyll- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_3 ist, wobei X_3 eine Alkyl-, Alkinyll-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist, R_4 eine Alkyl-, Alkinyll-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen oder OX_4 ist, wobei X_4 eine Alkyl-, Alkinyll-, Hydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen ist.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.).

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituier-

ter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluy, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wur-

den. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolypropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie

Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

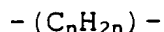
Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

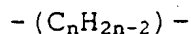
Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

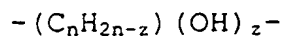
Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die

Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die $1 \leq z \leq n$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen. Die Wasserstoffatome können durch andere Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (II) zählen Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester, Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl,

Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_3 und X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) oder (II) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, -Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) oder (II) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen

bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Es können auch Kombination mit einem Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes

Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,
Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-
Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren,
alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-
Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-
Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren,
Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, He-
patitis-D-Viren,
Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Poliovi-
ren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, He-
patitis-A-Virus, Aphthoviren,
Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,
Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,
Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Ru-
bellavirus,
Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,
Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,
Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus,
Masernvirus, Mumpsvirus,
Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulä-
res Stomatitisvirus,
Coronaviridae: Coronaviren,
Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus,
Hantavirus, Hantaanvirus,
Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-
Virus,
Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leu-
kämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-
Viren,
Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,
Slow-virus-Infektionen, Prionen,
Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindun-
gen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeig-

net:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruci-

formis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganischen Verbindungen nach Formel (I) und (II) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaprophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäß verwendeten phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Wein-

säure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Parasiten, Viren, Pilzen oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden wir dann die entsprechenden Modelle anwenden.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Messsystemen zeigen, weiter in in vivo Modellen weiter untersucht.

Die antiparasitäre, antivirale oder fungizide Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharma-

zeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol,

Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formeln (I) und (II) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören ins-

besondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter

<http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrml29.html> im Internet mitaufgeführt.

Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolylnicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acyalamino-penicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Guppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxylxin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin,

Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfing, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzophththyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunate, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidine, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarba-

zin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Prämixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise

in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Beispiel 1

Test der Wirksamkeit der Substanzen gegen Malaria in vivo

Die verschiedenen Derivate wurden nach dem modifizierten Peters' Test getestet. Die Substanzen wurden dabei in einem Viertel der halblethalen Dosis (LD50) appliziert. Bei dem Versuchsansatz wurden zehn Mäuse mit *Plasmodium vinckei*, dem Erreger der Mäusemalaria, infiziert. Nach Bestätigung der Infektion durch Blutuntersuchung erfolgte die Behandlung in vier Mäusen. Als Kontrolle dienten sechs Mäuse, die nicht behandelt wurden. Die Behandlung mit 1000 mg/kg/d, 3-(N-Formyl-N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäuremononatriumsalz über 3 Tage führte zu einer Abtötung der Parasiten im Blut der Mäuse. Die behandelte Gruppe war bereits nach einem Tag frei von lebenden Parasiten. Die Kontrollmäuse mußten am Tag 5 nach Infektion bei einer Parasitämie von > 80% getötet werden. Die behandel-

ten Mäuse waren auch 8 Wochen nach Behandlungsende immer noch frei von Parasiten. Weitere Experimente zeigten eine Wirksamkeit von 50 mg/kg/d 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in Mäusen mit einer Parasitämie von 80%. Auch diese Mäuse waren nach 1 Tag frei von lebenden Parasiten.

Beispiel 2

Schutzwirkung vor Malaria beim Versuch mit infizierten Mäusen

Die Wirksamkeit der Verbindungen in vivo gegenüber Malaria wurde unter Heranziehen von 20 bis 25 g schweren männlichen Mäusen (BALB/c-Stamm) getestet. Einen Tag vor der Infektion wurden vier Mäuse intraperitoneal mit 50 mg/kg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz behandelt. Die Mäuse wurden dann mit *Plasmodium vinckei* infiziert. Mäuse, die nicht mit der Substanz vorbehandelt wurden, dienten als Kontrolle. Es konnte in den behandelten Mäusen keine Infektion nachgewiesen werden, während die Kontrollmäuse nach 5 Tagen mit einer Parasitämie über 80% getötet werden. Die behandelten Mäuse waren auch 8 Wochen nach der Infektion frei von Parasiten.

Beispiel 3

In vitro Zytotoxizität gegenüber Malaria Parasiten

Zum Prinzip der IC₅₀-Bestimmung nach Vial et al. (die Konzentration, bei der die Vitalität der Parasiten um die Hälfte reduziert wird)

Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte nach Vial et al. werden die Malaria-Parasiten zunächst für einen vollständigen 48-Stunden-Zyklus in Gegenwart von Inhibitoren kultiviert, in den anschließenden 24 Stunden wurde die Überlebensrate durch [³H]-Hypoxanthin-Einbau gemessen.

Durchführung des Tests

Auf einer Mikrotiterplatte wird eine Verdünnungsreihe von 3-

(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäuremononatriumsalz in 10-fach konzentrierten 20- μ l-Aliquots vorgelegt. Dann werden zu jedem Well 180 μ l Parasitensuspension in Kulturmedium zugefügt. Es werden asynchrone Kulturen mit ca. 0,4% Parasitämie und 2 % Hämatokrit verwendet. Anschließend werden die Mikrotiterplatten für 48 h inkubiert. Dann werden zu jedem Well 30 μ l [3 H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Zellen geerntet und die inkorporierte Radioaktivität wurde gemessen. In Figur 1 sind die Ergebnisse mit den Stämmen HB3 und Dd2 mit bekannten Resistenzen gegen andere Malaria-Medikamente dargestellt. In beiden Stämmen ergibt sich ein IC-50-Wert von ca. 100 μ g/l. Die Resistenzen dieser Stämme sind:

Plasmodium falciparum HB3 (Honduras) ist gegen Pyrimethamin resistent.

Plasmodium falciparum Dd2 (Indochina) ist gegen Cloroquin, Chinin, Pyrimethamin, Cycloguanil und Sulfadoxin resistent.

Es wurden keine Kreuzresistenzen mit Anti-Malaria-Mitteln gefunden.

Beispiel 4

Herstellung von 3-Brompropylphosphonsäurediethylester

471 g (238 ml, 2,33 mol) 1,3-Dibrompropan und 77,6 g (81 ml, 0,467 mol) Triethylphosphit werden in 500 ml-Kolben vorgelegt und 30 min. auf 155-160°C erwärmt. Dabei werden 20 ml Ethylbromid (Sdp: 40°C) über einen Rückflußkühler und eine Destille unter Normaldruck abdestilliert. Das Einengen der Lösung im Vakuum (8 Torr ($1,07 \cdot 10^3$ Pa)) ergab 380 g (191 ml, 1,863 mol) 1,3-Dibrompropan (überschüssiges Edukt). aus dem zurückbleibenden gelben Öl konnten 88,1 g (0,34 mol) als farblose Flüssigkeit destilliert werden (Sdp: 96°C, 0,1 Torr (13,33 Pa)). Dies entspricht einer Ausbeute von 73 %. (Hewitt, Teese, Aust.J.Chem. 1984, 37, 205-10, US-Patent 4 206 156)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 4,08$ (quintett, $J=7$ Hz, 4H), $1,33$ (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 61,2$ (OCH_2CH_3), $33,10$ ($J=18,3$ Hz), $25,6$ ($J=4,4$ Hz), $24,14$ ($J=120,6$ Hz), $16,04$ (OCH_2CH_3)

Beispiel 5

Herstellung von 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester

Zu einer Lösung von 55,6 g (0,8 mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser werden unter Eiskühlung zunächst 32,0 g (0,8 mol) Natriumhydroxyd, gelöst in 75 ml Wasser, dann 75 ml Methanol und schließlich 25,5 g (0,098 mol) 3-Brompropylphosphonsäurediethylester zugetropft. Dies führt zu einer Trübung der Lösung. Nach 3-stündigem Rühren bei einer Temperatur von 40-45°C wird Methanol unter reduziertem Druck entfernt, die resultierende wäßrige Lösung mit NaHCO_3 gesättigt ($\text{pH}=8$), dreimal mit je 60 ml Toluol ausgeschüttelt (die Toluol-Phase wurde verworfen) und dann mit Chloroform ausgeschüttelt (1x mit 90 ml, 2x mit je 50 ml). Die leicht gelbliche Chloroform-Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Filtrieren des Trockenmittels wird die Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt. Es werden 15,43 g (0,0728 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäurediethylester als nahezu farbloses Öl erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 74,3 %. (DE-A-27 33 658)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 5,94$ (breites s, 2H), $4,13$ (quintett, $J=7$ Hz, 4H), $2,90$ (t, $J=7$ Hz, 2H), $1,5-2,2$ (m, 4H), $1,33$ (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ $\delta = 61,23$ (OCH_2CH_3), $53,34$ (NCH_2 , $J=15,9$ Hz), $22,75$ ($J=141,9$ Hz), $19,77$ Hz, $16,08$ (OCH_2CH_3)

Beispiel 6

Herstellung von 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure

12,9 g (0,0608 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure-

diethylester und 130 ml konzentrierte HCl werden 6 h lang unter Rückfluß erhitzt (Ölbad-T.: 150°C). Die resultierende gelb-orange Lösung wird unter reduziertem Druck eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird in 30 ml Wasser aufgenommen, mit 3 Löffeln Aktivkohle 30 min gerührt, von der Aktivkohle abfiltriert und die farblose Lösung im vollen Membranpumpenvakuum eingeeengt. Nach Aufnehmen in 30 ml Wasser wird mit ca. 4,7 g (0,056 mol) NaHCO₃ ein pH-Wert von 4,0-4,5 eingestellt (ab pH=1,5 fällt Produkt aus). Abnutschen des weißen Feststoffs ergab 5,83 g 3-(Hydroxyamino)-propylphosphon-säure (Smp.: 160°C, Zersetzung). Dies entspricht einer Ausbeute von 61,8 %. (DE-A-27 33 658, Öhler Sythesis 1995, 539-543)

¹H-NMR(CDCl₃) δ = 3,49(t, J=7,4 Hz, 2H), 2,1(m, 2H), 1,82(m, PCH₂, 2H)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ = 56,26(NCH₂, J=15 Hz), 29,61(PC, J=134 Hz), 22,37 (C-2, J=3,8 Hz)

Beispiel 7

Herstellung von 3-(N-formylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester

1,38 (0,030 mol) Ameisensäure werden bei Zimmertemperatur zu 2,04 g (0,020 mol) Essigsäureanhydrid zugetropft und bei gleicher Temperatur gerührt. Diese Lösung wird unter Eiskühlung zu 2,8 g (0,013 mol) 3-(N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester, gelöst in Chloroform, zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0-5°C und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einengen unter vermindertem Druck bis zur Erzielung eines öligen Rückstands wird dieser in 15 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenommen, mit 2 n NaOH auf pH=8 eingestellt und weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltene wäßrige Lösung mit konzentrierter HCl auf pH=5 eingestellt. Die gelbe Lösung wird mit Chloroform extrahiert (1x 30

ml, 2x mit je 10 ml) und die CHCl_3 -Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen der Lösung im vollen Membranpumpenvakuum werden 3 g eines gelben Öls erhalten. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile im vollen Membranpumpenvakuum ergibt eine Chromatographie an 60 g SiO_2 mit Chloroform:Methanol im Verhältnis 25:1 2,65 g Produkt als gelbes Öl. (DE-A-27 33 658)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 8,4 (CHO, 0,5 H), 7,94 (CHO, 0,5H),
4,1 (quintett, 4H), 3,68 (t, 2H), 1,7-2,19 (m, 4H),
1,36 (t, $J=7$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 162,65 (CHO), 156,96 (CHO), 61,72 (OCH_2CH_3),
46,31 (NCH_2 , $J=15,9$ Hz), 22,15 (PC, $J=142,0$ Hz),
19,13 (C-2), 16,08 (OCH_2CH_3)

Beispiel 8

Herstellung von 3-(N-Acetylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester

2,8 g (0,013 mol) 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure-diethylester werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst, und unter Eiskühlung werden 2,65 g (0,026 mol) Essigsäureanhydrid zuge-
tropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min lang bei 0-5°C und
weitere 1,5 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einengen un-
ter vermindertem Druck bis zur Erzielung eines gelben öligen
Rückstands wurde in 15 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgenom-
men, mit 2 n NaOH auf pH 8 eingestellt und weitere 1,5 h bei
Zimmertemperatur gerührt. Methanol wird unter reduziertem
Druck entfernt und die erhaltene Lösung mit konzentrierter HCl
auf pH = 5 eingestellt. Die gelbe Lösung wird mehrmals mit Me-
thylenchlorid extrahiert (1 x 30 ml, 2 x je 10 ml), die verei-
nigten CH_2Cl_2 -Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lö-
sungsmittel bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck ent-
fernt. Es werden 3,7 g eines gelben Öls erhalten, das im vol-
len Membranpumpenvakuum von anhaftenden flüchtigen Substanzen
befreit wird. Es bleiben 2,78 g gelbes Öl zurück.

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ = 171,96 (C=O), 61,62 (OCH_2CH_3), 47,44 (J=15,49 Hz), 22,13 (PC, J=141,8 Hz), 19,3, 15,9 (OCH_2CH_3)

Beispiel 9

Herstellung von 3-(N-Formylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-mono-Natriumsalz

Zu 4 ml Acetamid werden bei 0-5°C 2 ml Ameisensäure zugetropft. Es wird bei dieser Temperatur 10 min gerührt und weitere 15 min. bei Zimmertemperatur gerührt, anschließend wieder auf 0°C abgekühlt und 3,28 g (0,021 mol) 3-(N-Hydroxyamino)propylphosphonsäure, gelöst in 6 ml Ameisensäure bei 0-5°C zuge- tropft. Nach 1-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Lösung im Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck einge-engt, das Öl in 50 ml Methanol gelöst, auf 60°C erwärmt und mit 10 ml Ethanol versetzt. Ohne Rühren wird die entstehende ölige Ausscheidung durch Dekantieren abgetrennt. Die methanolische Lösung wird zum Ausfällen weißer Kristalle mit weiteren 50 ml Ethanol versetzt, aufgekocht und der weiße Rückstand abfil- triert. Dieser Rückstand wird in 80 ml Methanol aufgenommen und es werden unter Rühren 100 ml Ethanol hinzugefügt. Über Nacht wird bei Zimmertemperatur weitergerührt. Es wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert wird. (DE-A-27 33 658)

Beispiel 10

Herstellung von 3-(N-Acetylhydroxyamino)-propylphosphonsäure-mono-Natriumsalz

Eine Suspension von 3,8 g (0,02 mol) 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure wird in 20 ml Wasser vorgelegt, und es werden 4,51 g (0,044 mol) Essigsäureanhydrid bei Zimmertempe- ratur zugetropft. Nachdem 1,5 h lang bei Zimmertemperatur ge- rührt worden ist, wird mit 0,2 n NaOH ein pH-Wert von 2,5 ein- gestellt, die Lösung im vollen Membranpumpenvakuum eingeengt, zweimal in je 40 ml Wasser aufgenommen, die wieder durch Ein-

engen entfernt werden, und das Öl zweimal mit je 30 ml Ether gewaschen, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit 1,6 g NaHCO₃ ein pH-Wert von 6,5 eingestellt. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile im Vakuum wird zum Entfernen des restlichen Wassers mit 20 ml n-Butanol versetzt, das ebenfalls unter reduziertem Druck entfernt wird. Das Öl wird zweimal mit Isopropanol ausgekocht, die Isopropanolphase verworfen und das zurückbleibende glasartige Harz mit einem Spatel zu einem gelblichen Feststoff (5,65 g) zerrieben. Zum Umkristallisieren wird in nur wenig Methanol aufgenommen, von ungelöstem filtriert und zum Filtrat tropfenweise Aceton zugegeben. Ein erstes Filtrieren ergibt 1 g Produkt mit einem Schmelzpunkt von 175°C. Zur weiteren Reinigung wird erneut wie oben beschrieben umkristallisiert. (DE-A-27 33 658)

Beispiel 11

Herstellung antiparasitär wirksamer Mittel

Präparat für Injektionen

(1) Die erforderliche Menge des sterilen antiparasitär wirksamen Mittels, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, wurde in Fläschchen oder Ampullen verteilt, die dann 500 mg Wirkstoff enthielten. Die Fläschchen wurden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wurden jeweils 2 ml steriles Wasser zu den Fläschchen hinzugegeben, und der Inhalt wurde verabreicht.

Im wesentlichen in gleicher Weise, wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der antiparasitär wirksamen Mittel, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt:

(2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(4) 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(5) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-monokaliumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

Herstellung von Tabletten:

Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Herstellung von Kapseln

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monokaliumsalz	300 mg
Magnesiumstearat	15 mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und dann in eine harte Gelatine kapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

Herstellung einer öligen Suspension

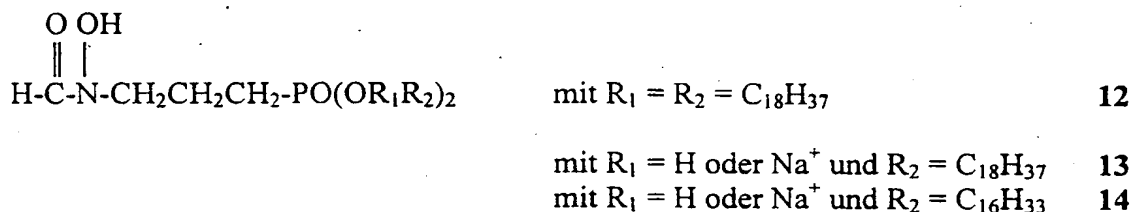
3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Lanette-Wachs SX ®	50 mg
Weiches Paraffin	100 mg

Brilliant-blau FCF

25 mg

Die obigen Bestandteile wurden mit flüssigem Paraffin für eine Gesamtmenge von 3 g vermischt unter Erzielung eines Infusionspräparates.

Beispiele für Synthesewege für Stoffe mit der folgenden Struktur:



Beispiel 12:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)propylphosphonsäuredioctadecylester 12

1 Äquivalent Fosmidomycin (FR-31564) und 6 Äquivalente Tris(octadecyl)-orthoameisensäure werden unter reduziertem Druck und starkem Rühren 2 h unter Rückfluß erwärmt. Dann destilliert man - ebenfalls unter reduziertem Druck - Methanol sowie Ameisensäureoctadecylester ab, wobei die Temperatur unterhalb der Zersetzungstemperatur des Produktes gehalten werden muß. Im Ölpumpenvakuum werden weitere flüchtige Nebenprodukte entfernt, um schließlich **12** als hochviskoses Öl zu erhalten.

(Zur Durchführung vgl.: D.A. Nicholson, W.A. Cilley, O.T. Quimby, J Org Chem. 1970, 35, 3149-50)

Die Mono-Ester können sowohl ausgehend von Fosmidomycin als auch von Di-Octadecylester **12** dargestellt werden.

Beispiel 13:**3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure mono octadecylester 13****1. Vorschlag:**

0.21 mmol Fosmidomycin (Phosphonsäure) und 0.2 mmol n-Octadecanol werden in 1-2 ml trockenem Pyridin gelöst und 0.67 mmol Trichloracetonitril dazu getropft. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 80 °C erwärmt und dann im Vakuum eingeeengt. Nach Aufnehmen in Wasser - zum Membranfiltrieren von Ungelöstem - wird erneut unter reduziertem Druck eingeeengt und das Produkt an Silicagel mit Essigsäureethylester, Ethanol sowie Wasser als Laufmittel chromatographiert. Das Produkt **13** fällt dabei als zähe gummiartige bis glasartige Verbindung an.

(Zur Durchführung vgl.: G.B.Brooks, D. Edwards, J.D.I. Hatto, T.C. Smale, R. Southgate, Tetrahedron 1995, 51, 7999-814)

2. Vorschlag:

0.2 mmol des Diesters 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäuredioctadecylester **13** gelöst in Ethanol wird mit 1 Äquivalent KOH (ethanolische Lösung) versetzt und 10 h unter Rückfluß gekocht. Durch Einleiten von CO₂ lassen sich Kaliumsalze als Carbonate fallen und durch Filtrieren entfernen. Das Filtrat engt man bis zur Trockene ein, trocknet das Öl über P₂O₅, wäscht mit Petrolether und kann schließlich aus absolutem Ethanol durch Zugabe von Isopropanol das Produkt umkristallisieren.

(Zur Durchführung vgl.: V. Jagodic, Chem Ber 1960, 93, 2308-13)

Beispiel 14:**3-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-propylphosphonsäure mono hexadecylester 14**

14 läßt sich analog zu **13** synthetisieren.

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenrest, einem Alkenylenrest und einem Hydroxyalkylenrest besteht, R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substitu-

iertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 und OX_4 besteht, R_3 und R_4 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 und OX_4 besteht, wobei X_3 und X_4 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyl- C_{1-26} -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C_{1-26} -Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Parasiten, Pilze und Viren.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)



entsprechen, wobei

X₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ ein Acylrest, bevorzugt ein Alkanoylrest und besonders bevorzugt Formyl- oder Acetylrest ist.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, R₃ und R₄ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, OX₃ und OX₄ besteht, wobei X₃ und X₄ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl und Ethyl besteht.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß A zwischen dem Phosphoratom und dem Stickstoffatom eine Kette aus drei Kohlenstoffatomen bildet, vorzugsweise eine Propylen-, Propenyl- oder Hydroxypropylenkette.

6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
- R₄ für OX₄ steht und X₄ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, besteht.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox-Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, ins-

besondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTLViren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in einem pharmazeutischen Mittel, das einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororganischen Verbindung und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Mittel mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff, insbesondere Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin aufweist.
11. Verwendung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolympenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetrasyn, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin,

Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalanthibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonate, Piperazin, Embonate besteht.

1/1

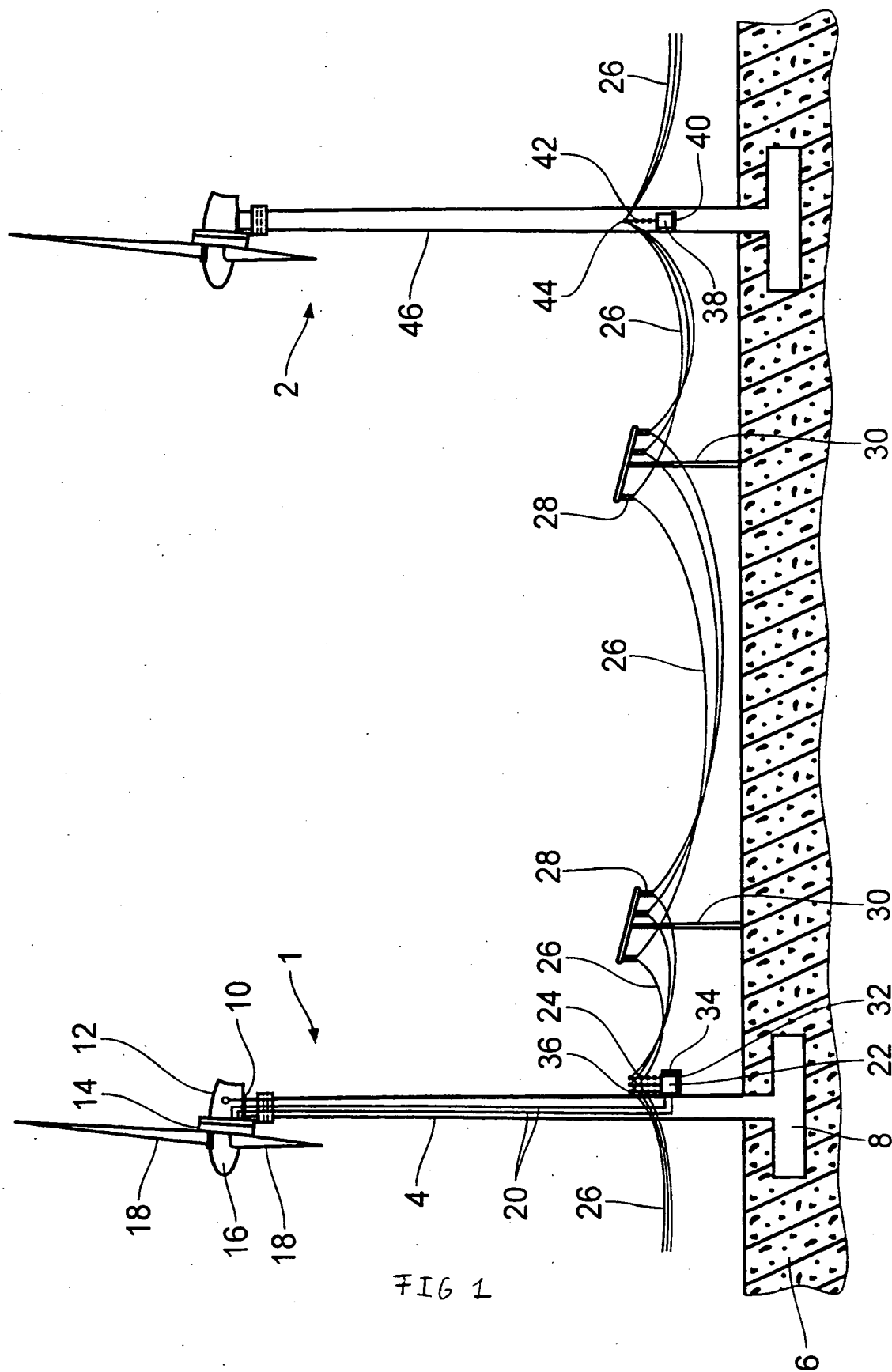


FIG 1

ERSATZBLATT (REGEL 26)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/66		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52515 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02462 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. April 1999 (13.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 16 196.4 14. April 1998 (14.04.98) DE 198 25 585.3 9. Juni 1998 (09.06.98) DE 198 43 222.4 22. September 1998 (22.09.98) DE 198 43 223.2 22. September 1998 (22.09.98) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: HASSAN, Jomaa [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Giessen (DE). (74) Anwalt: PANTEN, Kirsten; Patentanwälte Reichel, Parkstrasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IS, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, US, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Januar 2000 (20.01.00)	
(54) Title: USE OF ORGANOPHOSPHORIC COMPOUNDS FOR THE THERAPEUTIC AND PREVENTATIVE TREATMENT OF INFECTIONS (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN ZUR THERAPEUTISCHEN UND PRO-PHYLAKTISCHEN BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN <div style="text-align: center;">$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N-A-P-R_3 \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \quad \begin{array}{c} O \\ \\ R_4 \end{array} \quad (I)$</div> (57) Abstract <p>The invention relates to the use of organophosphoric compounds of general formula (I) for the therapeutic and preventative treatment of infections caused by viruses, fungi and parasites in humans and animals.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Pilze und Parasiten.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 57 046917 A (FUJISAWA PHARMACEUT. CO. LTD.) 17 March 1982 (1982-03-17) the whole document ---	1-11
A	D. GREENWOOD: "Fosfomycin and fosmidomycin" ANTIBIOT. CHEMOTHER. (7TH ED.), 1997, pages 357-359, XP002113259 the whole document ---	1-11
A	H.C. NEU ET AL.: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER., vol. 19, no. 6, 1981, pages 1013-1023, XP002113260 abstract --- -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 1999

Date of mailing of the international search report

25.10.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

PCT/EP 99/02462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H.C.NEU ET AL.: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER., vol. 22, no. 4, 1982, pages 560-563, XP002113261 abstract ---	1-11
A	D. GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION, vol. 18, no. Suppl. 2, 1990, pages S60-S64, XP002113262 abstract ---	1-11
A	EP 0 256 785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 February 1988 (1988-02-24) page 2 ---	1-11
A	US 4 693 742 A (PATTERSON) 15 September 1987 (1987-09-15) column 1 ---	1-11
A	US 4 330 529 A (IMANAKA ET AL.) 18 May 1982 (1982-05-18) column 1 ---	1-11
A	US 4 268 503 A (IMANAKA ET AL.) 19 May 1981 (1981-05-19) column 1 ---	1-11
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 16 April 1980 (1980-04-16) page 2 ---	1-11
A	US 4 206 156 A (KAMIYA ET AL.) 3 June 1980 (1980-06-03) column 1 ---	1-11
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9 February 1978 (1978-02-09) page 13 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/02462

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-11 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1-11 (in part)

The relevant Patent Claims Nos. 1-11 relate to an excessively large number of possible compounds/products of which only a small proportion can be supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be regarded as being disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought, namely to the relevant sections, and the compounds/products as cited in the embodiments including the idea which underlies the subject matter of the application. It is entirely unclear which compounds, "when applied, provide the compounds to be used according to the invention as metabolic products or degradation products". A search for such objects was not conducted. Since prions are not viruses, Claim No. 7 was therefore also partially searched.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 57046917 A	17-03-1982	JP 1479765 C JP 63026732 B	10-02-1989 31-05-1988
EP 0256785 A	24-02-1988	JP 63152306 A US 4846872 A US 5002602 A	24-06-1988 11-07-1989 26-03-1991
US 4693742 A	15-09-1987	NONE	
US 4330529 A	18-05-1982	US 4268503 A US 4196193 A US 4210635 A EP 0009686 A EP 0003618 A JP 1456451 C JP 54147933 A JP 63003846 B JP 1456461 C JP 55062019 A JP 63004526 B	19-05-1981 01-04-1980 01-07-1980 16-04-1980 22-08-1979 09-09-1988 19-11-1979 26-01-1980 09-09-1988 10-05-1980 29-01-1981
US 4268503 A	19-05-1981	US 4210635 A EP 0009686 A US 4330529 A EP 0003618 A JP 1456451 C JP 54147933 A JP 63003846 B JP 1456461 C JP 55062019 A JP 63004526 B	01-07-1980 16-04-1980 18-05-1982 22-08-1979 09-09-1988 19-11-1979 26-01-1988 09-09-1988 10-05-1980 29-01-1988
EP 0009686 A	16-04-1980	US 4268503 A US 4210635 A US 4330529 A EP 0003618 A JP 1456451 C JP 54147933 A JP 63003846 B JP 1456461 C JP 55062019 A JP 63004526 B	19-05-1981 01-07-1980 18-05-1982 22-08-1979 09-09-1988 19-11-1979 26-01-1988 09-09-1988 10-05-1980 29-01-1981
US 4206156 A	03-06-1980	GB 1580899 A AR 226522 A AT 367064 B AT 550977 A AT 367428 B AT 564679 A AT 367429 B AT 564779 A AT 367430 B AT 564879 A AU 2734177 A CA 1091241 A CH 646978 A CH 646979 A CH 646980 A	10-12-1980 30-07-1982 25-05-1982 15-10-1981 12-07-1982 15-11-1981 12-07-1982 15-11-1981 12-07-1982 15-11-1981 01-02-1979 09-12-1980 28-12-1984 28-12-1984 28-12-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4206156 A		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2733658 A	09-02-1978
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		NL 7708325 A	31-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A,B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A,B,	17-06-1981
		FI 821745 A,B,	18-05-1980
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
		SE 453400 B	01-02-1988
		SE 8300288 A	20-01-1983
		US 4143135 A	06-03-1979
		ZA 7704528 A	28-02-1979
DE 2733658 A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2733658 A		NL 7708325 A	31-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A, B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		US 4206156 A	03-06-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A, B,	17-06-1981
		FI 821745 A, B,	18-05-1980
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
		SE 453400 B	01-02-1988
		SE 8300288 A	20-01-1983
		US 4143135 A	06-03-1979
		ZA 7704528 A	28-02-1979

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/66

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JP 57 046917 A (FUJISAWA PHARMACEUT. CO. LTD.) 17. März 1982 (1982-03-17) das ganze Dokument ---	1-11
A	D. GREENWOOD: "Fosfomycin and fosmidomycin" ANTIBIOT. CHEMOTHER. (7TH ED.), 1997, Seiten 357-359, XP002113259 das ganze Dokument ---	1-11
A	H.C. NEU ET AL.: "In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of FR-31564, a Phosphonic Acid Antimicrobial Agent" ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER., Bd. 19, Nr. 6, 1981, Seiten 1013-1023, XP002113260 Zusammenfassung --- -/--	1-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. August 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. 10. 99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Theuns, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	H.C.NEU ET AL.: "Synergy of Fosmidomycin (FR-31564) and Other Antimicrobial Agents" ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER., Bd. 22, Nr. 4, 1982, Seiten 560-563, XP002113261 Zusammenfassung ---	1-11
A	D. GREENWOOD: "Fosfomycin Trometamol: Activity In Vitro against Urinary Tract Pathogens" INFECTION, Bd. 18, Nr. Suppl. 2, 1990, Seiten S60-S64, XP002113262 Zusammenfassung ---	1-11
A	EP 0 256 785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24. Februar 1988 (1988-02-24) Seite 2 ---	1-11
A	US 4 693 742 A (PATTERSON) 15. September 1987 (1987-09-15) Spalte 1 ---	1-11
A	US 4 330 529 A (IMANAKA ET AL.) 18. Mai 1982 (1982-05-18) Spalte 1 ---	1-11
A	US 4 268 503 A (IMANAKA ET AL.) 19. Mai 1981 (1981-05-19) Spalte 1 ---	1-11
A	EP 0 009 686 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 16. April 1980 (1980-04-16) Seite 2 ---	1-11
A	US 4 206 156 A (KAMIYA ET AL.) 3. Juni 1980 (1980-06-03) Spalte 1 ---	1-11
A	DE 27 33 658 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 9. Februar 1978 (1978-02-09) Seite 13 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 02462

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-11(teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-11 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-11 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen/Produkte, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen/Produkte, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich die dem Anmeldungsgegenstand zugrundeliegende Idee.

Es ist überhaupt nicht klar welche Verbindungen "bei Applikation die erfindungsgemäss zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen". Eine Recherche für solche Gegenstände wurde nicht durchgeführt.

Da Prionen keine Viren sind, wurde Anspruch 7 auch deshalb teilweise recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 57046917 A	17-03-1982	JP 1479765 C	10-02-1989
		JP 63026732 B	31-05-1988
EP 0256785 A	24-02-1988	JP 63152306 A	24-06-1988
		US 4846872 A	11-07-1989
		US 5002602 A	26-03-1991
US 4693742 A	15-09-1987	KEINE	
US 4330529 A	18-05-1982	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4196193 A	01-04-1980
		US 4210635 A	01-07-1980
		EP 0009686 A	16-04-1980
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988
		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1980
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
US 4268503 A	19-05-1981	US 4210635 A	01-07-1980
		EP 0009686 A	16-04-1980
		US 4330529 A	18-05-1982
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988
		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1988
EP 0009686 A	16-04-1980	US 4268503 A	19-05-1981
		US 4210635 A	01-07-1980
		US 4330529 A	18-05-1982
		EP 0003618 A	22-08-1979
		JP 1456451 C	09-09-1988
		JP 54147933 A	19-11-1979
		JP 63003846 B	26-01-1988
		JP 1456461 C	09-09-1988
		JP 55062019 A	10-05-1980
		JP 63004526 B	29-01-1981
US 4206156 A	03-06-1980	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4206156 A		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2733658 A	09-02-1978
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986
		NL 7708325 A	31-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A,B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A,B,	17-06-1981
		FI 821745 A,B,	18-05-1980
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
		SE 453400 B	01-02-1988
		SE 8300288 A	20-01-1983
		US 4143135 A	06-03-1979
		ZA 7704528 A	28-02-1979
DE 2733658 A	09-02-1978	GB 1580899 A	10-12-1980
		AR 226522 A	30-07-1982
		AT 367064 B	25-05-1982
		AT 550977 A	15-10-1981
		AT 367428 B	12-07-1982
		AT 564679 A	15-11-1981
		AT 367429 B	12-07-1982
		AT 564779 A	15-11-1981
		AT 367430 B	12-07-1982
		AT 564879 A	15-11-1981
		AU 2734177 A	01-02-1979
		CA 1091241 A	09-12-1980
		CH 646978 A	28-12-1984
		CH 646979 A	28-12-1984
		CH 646980 A	28-12-1984
		CH 647807 A	15-02-1985
		CH 640862 A	31-01-1984
		DE 2760320 C	03-11-1988
		DK 337877 A,B,	28-01-1978
		FI 772280 A,B,	28-01-1978
		FR 2474505 A	31-07-1981
		GR 61140 A	23-09-1978
		IE 45536 B	22-09-1982
		IT 1109514 B	16-12-1985
		JP 1340323 C	29-09-1986
		JP 53040720 A	13-04-1978
		JP 61003799 B	04-02-1986

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2733658 A		NL 7708325 A	31-01-1978
		OA 5725 A	31-05-1981
		PH 14401 A	25-06-1981
		PT 66854 A, B	01-08-1977
		SE 7708592 A	28-01-1978
		US 4182758 A	08-01-1980
		US 4206156 A	03-06-1980
		AU 514895 B	05-03-1981
		BE 857211 A	14-11-1977
		CA 1103179 A	16-06-1981
		DK 266681 A, B,	17-06-1981
		FI 821745 A, B,	18-05-1980
		PH 13967 A	12-11-1980
		SE 441360 B	30-09-1985
		SE 453400 B	01-02-1988
		SE 8300288 A	20-01-1983
		US 4143135 A	06-03-1979
		ZA 7704528 A	28-02-1979